

## Otizm Spektrum Bozuklukları - Güncel Bilgilerimiz Neler?

Muhammed Tayyib Kadak ©  
Yavuz Meral ©

### Autism Spectrum Disorders - What is Our Current Knowledge?

#### Öz

Otizm, 1943'te ilk defa Leo Kanner tarafından şizofreni veya diğer bilinen psikiyatrik bozuklukları olmayan çocuklarda sosyal izolasyon ve dilsel bozukluk belirtilerini tanımlamak için tanımlanmıştır. Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB), toplumsal iletişim ile toplumsal etkileşimde yetersizlik ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler alanlarında görülen sorunlardan oluşan çocukluk çağıının en önemli nörogelişimsel bozukluklarından biridir. Bu makalede, OSB'nin tarihçesi, klinik görünümü, güncel etiyo-lojik açıklamaları, ayırıcı tanı ve eş tanıları, tedavi ve prognozu ile rehabilitasyonu hakkında güncel bilgilere yer verilecektir.

**Anahtar kelimeler:** otizm, çocuk, prognoz

#### ABSTRACT

Autism was first defined in 1943 by Leo Kanner to describe signs of social isolation and linguistic disorder in children without schizophrenia or other known psychiatric disorders. Autism Spectrum Disorders (ASDs) are among one of the most important neurodevelopmental disorders of the childhood, consisting of inadequate social communication, social interaction and problems seen in limited, repetitive behaviors, interests or activities. In this article, the history, clinical presentation, current etiologic explanations, differential diagnosis and comorbidities, treatment, prognosis and rehabilitation of ASD will be presented.

**Keywords:** autism, children, prognosis

Alındığı tarih: 14.10.2019

Kabul tarihi: 19.12.2019

Yayın tarihi: 31.12.2019

**Muhammed Tayyib Kadak**  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı  
İstanbul - Türkiye  
✉ tayyibkadak@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0016-311X

**Y. Meral** 0000-0002-4767-6126  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı  
İstanbul - Türkiye

## OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI GÜNCEL BİLGİLERİMİZ NELER?

“Otizm”, “öz/kendi (self)” anlamına gelen Yunanca “autós” sözcüğünden türemiştir. Otizm, Bleuler tarafından ilk olarak 1908'de şizofreni hastalarında gözlenen çekilmeyi tanımlamak için kullanılmıştır. 1943'te ise Leo Kanner, şizofreni veya diğer bilinen psikiyatrik bozuklukları olmayan çocuklarda sosyal izolasyon ve dilsel bozukluk belirtilerini tanımlamak için bu terimi yeniden tanımladı. Bu çocuklar başkalarıyla iletişim ve etkileşimde zorluk çekmekte ve sosyal faaliyetlerde ilgi kaybı ve tekrar eden davranışlar ortaya koymaktadır <sup>(1)</sup>. 1944'te ise Hans Asperger, sosyalleşme kusurları bulunan otistik çocuklarda dilsel anormal-

likleri olmayan grubu tanımladı <sup>(2)</sup>.

#### Tarihçe

1994 yılında, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın dördüncü baskısında (DSM-IV) Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) kısmında Otizm ile ilişkili klinik durumları Çocukluk Otizmi, Asperger Sendromu (AS), Yaygın Gelişimsel Bozukluk-Başka Türü Adlandırılmayan (YGB-BTA), Rett Bozukluğu ve Çocuk Çağı Dezintegratif Bozukluğu şeklinde sınıflamıştır <sup>(3)</sup>. Tanı konan çocuklar tipik olarak üç alanda eksiklikler göstermiştir: Sosyal etkileşim, iletişim ve tekrarlama/kısıtlı davranışlar. Belirtiler arasında göz göze bakış ve



vücut duruşu gibi sözel olmayan davranışlarda belirgin bozulma, ayrıca kalıplaşmış tekrarlayan davranışlar ve sosyal işlevler, iletişim ve faaliyetlere duyulan ilginin kaybolması vardı. Bu kriterlere dayanarak, otistik bozukluk tanısı konulabilmesi için bir sosyal etkileşim, iletişim veya tekrar eden davranışlar alanlarında 12 ölçütten en az altı tanesini karşılaması gerektirmekteydi. Bazen özellikle konuşma dilinin gelişiminde, farklı otistik bozukluklarda belirti şiddetinde oldukça büyük değişiklikler olabilmekteydi. Örneğin, bu tanı ölçütleriyle AS'li bir hastada anlamlı bir dil gecikmesi beklenmiyordu <sup>(4)</sup>.

Hem aynı tanıların içinde hem YGB içinde belirti şiddetinde görülen bu geniş farklılıklar, bir bozukluğu diğerinden etkili şekilde ayırt etme yeteneğini zorlaştırmakta olduğu için DSM-5, YGB çatısı altındaki ayrı tanı başlıklarını Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olarak bilinen daha geniş kategori içinde toplamıştır <sup>(5)</sup>. Tanı kriterleri üç çekirdek alan yerine iki alana indirilmiştir: Sosyal iletişim ile etkileşim ve tekrarlayan davranış. Artık OSB tanısı, bir hastaya sosyal iletişim alanında en az üç belirti ve sınırlı ilgi/tekrarlayan davranışlarda en az iki belirti gösterdiği zaman teşhis edilebilmektedir. Bir diğer önemli farklılık ise tekrarlayıcı davranışlar ölçütlerine, duyuşal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyarıların duyuşal boyutuna aşırı ilgi eklenmiştir. Ayrıca, DSM-5'te toplumsal ilişkilerini olumsuz yönde etkileyen sözel ve sözel olmayan iletişim eksiklikleri bulunmasına rağmen, tekrarlayan davranışlar bulunmadığı için OSB kriterlerine uymayan çocuklar için yeni bir tanı olarak Sosyal İletişim Bozukluğu (SİB) tanımlandı <sup>(6,7)</sup>.

OSB için DSM-IV'ten DSM-5'e geçişte ölçütlerde değişikliklerin tanısal açıdan AS ve YGB-BTA gibi diğer otistik bozuklukları olan birçok hastayı dışlayabileceği endişeleri belirtilmiştir. Aynı temel bozukluğun, semptom düzeyine göre hafif-orta-şiddetli derece şeklinde sınıflandırmanın ise AS, Otizm, YGB-BTA gibi hastalıkları ayrı hastalık süreçleri olarak değerlendirmeyi ortadan kaldırdığı şeklinde itirazlar bulunmaktadır. Bunun yanında OSB tanısında DSM-IV'e ve DSM-5'e karşı DSM-IV'ün farklı duyarlılık ve özgüllük oranlarını karşılaştırıldığında ve DSM-IV kullanarak OSB tanısı alan hastaların %91'inin DSM-5 kullanırken bu tanıyı almaya devam ettiğini bildirmişlerdir <sup>(8)</sup>. Asperger Bozukluğu ve YGB-BTA teşhisi için DSM-IV kriterleri, DSM-5'ten biraz daha hassastır <sup>(9,10)</sup>.

## Epidemiyoloji

Yapılan ilk epidemiyolojik çalışmalarda, otizm sıklığının yaklaşık 4/10.000 olduğu tahmin edilirken otizm prevalansında aynı tanı kriterleri kullanılmasına rağmen, son birkaç on yılda ciddi artışlar yaşanmıştır <sup>(11)</sup>. Otizm görülme sıklığının artışında risk faktörlerinin rolü dışlanamasa da prevalans artışı olasılıkla otizm farkındalığı ve tanınmasındaki iyileşme, sağlık hizmetlerine kolay ulaşım, coğrafi farklılıklar, zihinsel yetersizliğin eşlik etmediği hafif düzey olguların tanıya dâhil edilmesi ve daha erken yaşlarda tanı konulması gibi faktörlerle daha fazla ilişkili görünmektedir <sup>(11,12)</sup>.

Son zamanlarda yapılan geniş ölçekli yapılan bazı çalışmalarda, otizm sıklığı %1-2 arasında bildirilmiştir <sup>(12)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 raporuna göre, OSB prevalansı ortalama %1 iken, daha yeni derlemelerde OSB'nin gelişmiş ülkelerde yaklaşık %1,5 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir <sup>(13)</sup>. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin 2014 yılı raporuna göre OSB'nin prevalansı %1,47'dir <sup>(14)</sup>. Olguların yaklaşık %45'inde zihinsel yetersizlik eşlik ederken yine tüm olguların %32'sinde normal gelişimi takiben yaşanan beceri kaybı ve gerileme görülebilmektedir <sup>(12,15)</sup>.

OSB erkeklerde kız çocuklarına göre daha sık görülür. Klinik örnekleme yapılan çalışmalarda, erkeklerde kızlara göre 4-6 kat, toplum örnekleminde ise yine erkeklerde 2-3 kat daha fazla olduğu görülmüştür <sup>(11)</sup>. Bu oranlar iyi işlevli kız çocuklarının tanı almamış olabileceğini düşündürmektedir. OSB'li kız çocuklarında daha düşük IQ, daha fazla bilişsel bozulma ve daha az tekrarlayıcı basmakalıp davranışlar bildirilmektedir <sup>(16)</sup>.

## Etiyoloji

Zihin Kuramı (Theory of Mind), hem kendinde hem de diğerinde zihinsel durumları anlama becerisi olarak ifade edilen zihinselleştirme zorluklarının, otizmi olan çocuklarda sosyal iletişim eksikliklerinin OSB'nin altında yatan temel sorunu oluşturduğunu ileri sürmektedir. Bunun yanında yalnızca zihinselleştirmenin davranışsal söylemleri için değil, aynı zamanda üçlü sosyal etkileşimde (Örneğin, ortak dikkat ve taklit oyunu) ve ikili sosyal algıdaki (Örneğin, göz teması, algılama, eylem-algı yansıtma, sosyal yönelim, biyolojik hareket işleme ve yüz işleme, duygu işleme

gibi) gelişiminde sorunlar olduğunu varsaymaktadır. Medial prefrontal korteks, superior temporal sulkus, temporoparietal kavşak, amigdala ve fusiform gyrus dâhil olmak üzere ayna nöronlarla ilişkili birçok beyin bölgesindeki aktivite değişikliklerinin otizmde gözlenen sosyal biliş işlev kusurlarıyla ilişkilendirilmiştir (17,18).

Yürütücü işlev bozuklukları hem tekrarlayan kalıplaşmış davranışlarına hem de otizmdeki sosyal iletişim eksikliklerine yol açabilir. Bununla birlikte, yürütücü işlev bozukluğu otizme özgü değildir ve diğer nöropsikiyatrik durumlarda (farklı şekillerde de olsa) yaygın olarak bildirilmektedir. Bir görüş, yaşamın erken dönemindeki güçlü yürütme işlevinin, risk altındaki bireyleri, diğer beyin sistemlerindeki açıkları telafi ederek otizm veya diğer nörogelişimsel koşullardan koruyabileceğidir (19).

Otizmi olan bireylerde genellikle global duyuşsal algısal özelliklerden ziyade lokal işleme tercih edildiği düşünülmektedir. Bu görüş, otizmin ayrıntıya, duyuşsal-algısal algılayış ve ayrımcılığa ve kendi kendine özgü duyuşsal duyarlılığa (duyuşsal girdilere aşırı duyarlılık veya aşırı duyarlılık veya çevrenin duyuşsal özelliklerine olağandışı ilgi gösterme) karşı duyduğu ilgiyi açıklayabilir. Ayrıca, otizmi olan bireylerde orantısız biçimde istisnai yeteneklere katkıda bulunabilir (20).

## Genetik

Son yıllarda OSB ile ilgili çalışmalarda OSB riski ile ilişkili çok sayıda heterojen, bireysel genetik farklılıkların bulunduğu ileri sürülmektedir. Bununla beraber, 2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde, OSB riskinin yüksek oranda (%74-93) kalıtsal olduğu ancak genetik olmayan faktörlerin de önemli olduğunu belirtilmiştir (21). OSB'deki spesifik genetik risk faktörlerine ilişkin çalışmalarda Frajil X, çeşitli "copy number variant" (kromozom 16p11.2 delesyon ve duplikasyon ve maternal 15q11-q13 kopyaları gibi), de-novo mutasyonlar (CHD8) ile OSB arasında anlamlı ilişkilerin bulunduğu belirtilmiştir (22).

## Nörobiyoloji

OSB'de son nörobiyolojik bulgular, OSB patofizyolojisinin anahtar bir özelliği olarak belirli fonksiyonel yollardaki sapmalara yol açan nöral ağ bağlantılarındaki değişikliklere işaret etmektedir. OSB'de genel

olarak, uzun mesafeli kortikal ve subkortikal bağlantılarda azalma ve bunu gidermek amacıyla kısa mesafeli ağlarda artmış bağlantıların olduğu ileri sürülmektedir (23). Cerliani ve ark. (24) subkortikal bağlantı disfonksiyonunun aşağıdan yukarıya davranışsal düzenlenmesinin, yukarıdan aşağı giden kortikal kontrolün zayıf giderme becerisine yol açacak şekilde duyuşsal korteksler, talamus ve bazal ganglionlar arasındaki bağlantının arttığını bildirmektedir. Bir başka çalışmada ise, OSB'li ergenlerde zihin teorisi, kortikal ağları ve ayna nöron sistemi içinde ve sistemler arasında aktivasyon ve iletişim verimliliğinde düşüşe neden olacak aşırı bağlantısallığın bulunduğunu göstermiştir (25). Baum ve ark. (26), duyuşsal bilgiler, üst düzey sosyal ve bilişsel işlevler için yapı taşlarını oluşturdıkları için, çok boyutlu entegrasyondaki eksikliklerin OSB'yi karakterize etmek ve anlamak için kritik bir köşe taşı olduğunu ve çok boyutlu işlemeyi başarıyla entegre etmede sapmaların yalnızca OSB'nin bir özelliği kabul edilmemesi gerektiğini, ancak diğer çekirdek semptomların üzerinde geliştiğini öne sürdüler. Çeşitli duyuşsal girdileri bütünleştirme konusundaki bu yetersizlik, dili soyut bir şekilde kavramak, dili kavramak ve sosyal ipuçlarına yanıt vermek için gerekli olan metaforlar ve karmaşık bilişsel temsilleri oluşturma yeteneğini değiştirmektedir.

## Risk Faktörleri

Genetik etmenler OSB'de belirgin bir rol oynamaktadır. OSB prevalansını değerlendiren çalışmalar mono-zigot ikizlerde, OSB konkordansının %36-95 arasında olduğunu bildirirken tek yumurta ikizlerinde, bu oran %0-30'a düşer (27,28). OSB'li çocukların kardeşlerinde bozukluğu geliştirme riski %2-8 arasındadır ve YGB tanısı alan çocuklardaki çekirdek belirtilerdeki artışla beraber otizm görülme oranlarının kardeşlerde %12-20'ye çıktığı bildirilmektedir (29). OSB semptomları genetik veya kromozomal rahatsızlığı olan hastalarda (Down Sendromu, Frajil X, Tuberoskleroz) daha sık belirtilme eğilimindedir (30,31). Ebeveynde psikiyatrik bozukluk öyküsü, özellikle şizofreni ve afektif bozukluk öyküsü, OSB için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (32). Ayrıca ebeveyn yaşı başka bir risk faktörü olabilir (33). Yapılan son çalışmalarda, ebeveyn yaşlarının çocuğun cinsiyetinden bağımsız bir şekilde OSB riskini artırdığını göstermektedir. Anne baba yaşlarının toplamının risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Güncel bir çalışmada, benzer yaş grubundaki anne ve babalar için ilerlemiş yaşın etkisinin benzer olduğu bulunmuş, ileri baba yaşının OSB riskini daha fazla

etkilemesinin, erkeklerin ileri yaşlarda da çocuk sahibi olabilmemesinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür<sup>(34)</sup>. Prematüre olarak doğan (< 33 haftalık) veya düşük doğum ağırlığı (<2,500 g) olan çocuklar, OSB için 2 kat artmış risk taşırlar<sup>(35)</sup>.

Klorpirifos gibi insektisitlere fetal dönemde maruz kalma ile psikomotor gelişim gecikmesi ve OSB arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür<sup>(36,37)</sup>. Ek olarak, son epidemiyoloji çalışmaları, hamile annelerin, özellikle 1. veya 2. trimesterde viral veya bakteriyel enfeksiyonlara maruz kalmasının, maternal immün aktivasyonunu desteklediğine ve çocuklarında OSB de dâhil olmak üzere, nöropsikiyatrik hastalık riskini arttırdığına dair kanıtlar sunmaktadır<sup>(38,39)</sup>. Maternal immün aktivasyonu, nöroinflamatuvar sitokinlerdeki artışların yanı sıra sinaptik bağlanmadaki anormal gelişmeler ve sinaptik protein ekspresyonundaki anormalliklerin hepsi OSB patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir<sup>(40)</sup>.

Gebelikte özellikle ilk trimesterde psikotrop ilaçlara maruz kalmak (valproat, antidepresanlar) OSB için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir<sup>(41,44)</sup>. Bununla beraber, diğer çalışmalarda bu bilgiler doğrulanmamıştır<sup>(45,46)</sup>. Psikiyatrik hastalıkların maternal öyküsü, OSB'ye genetik yatkınlık durumları ve değişken moleküler ve klinik etkileri de dâhil olmak üzere çeşitli yönetsel farklılıklar ve kısıtlılıklar tekrarlanan çalışmalar arasındaki mevcut farklılıklara yol açmış olabileceği düşünülmektedir<sup>(46)</sup>.

### Klinik Görünüm

OSB'nin klinik belirtileri çocuğun gelişimsel dönemlerine göre farklılık gösterebilir. Sosyal etkileşim ile ilgili sorunlar bebeklik döneminden itibaren fark edilebilir. OSB'li çocuklar göz teması, sosyal ve duygusal durumlara uygun mimik tepkileri, ilişkilerde karşılıklık, ortak dikkat, ebeveynleri güvenli bir bağlanma üssü olarak görebilme, yaşıt ilgisi, empati, mutluluk ve kıvanç gibi olumlu duygulanımlarını paylaşma gibi sosyal duygusal alanlarda çeşitli derecelerde zorluk yaşarlar. Hayali oyun neredeyse yok gibidir. Dil gelişimi çoğunlukla gecikir ve dilin pragmatik kullanımı olağandışıdır. Zamirlerin ters kullanımı, ekolali, neolojizm ve kişiye özgü konuşma biçimi sıklıkla görülür. OSB'li çocuklar nadiren sosyal ve duygusal meselelere odaklı bir sohbeti sürdürebilir ve dilin kullanımında yaratıcılık ve zenginlik zayıftır. Sözel olmayan iletişim oldukça kısıtlıdır; işaret etmek, jest ve mimiklerin

uygun kullanımı, selamlaşma gibi becerilerde ciddi zorluklar yaşarlar<sup>(47)</sup>.

Otizmin temel klinik görünümde basmakalıp tekrarlayıcı hareketler ve kısıtlı ilgi alanları karakteristiktir. Basmakalıp hareketler çoğunlukla amaçsız görünür, benlikle uyumludur ve bu törensel davranışlar beden hareketleri ya da sözel ifadeler olabilir. İlgi alanları çocuğu çepeçevre kuşatabilir ve eşyaları belirli bir sırayla dizmek ya da toplamak gibi Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) benzeri semptomlar görülebilir. Eşyaların amacına uygun kullanımından çok parçalarına karşı atipik ilgi vardır. Rutinlere ısrarla bağlılık, değişime direnç ve değişim karşısında yoğun anksiyete ve huzursuzluk çoğu zaman belirgin önemli klinik özelliklerdir.

Çocukların yaklaşık 1/3'ünde kazanılmış dil becerileri genellikle 2 yaşına doğru kaybedilir<sup>(15)</sup>. Dil gelişimde gerilik, özellikle 2-3 yaş arası çocuklar olası OSB tanısı açısından önemli klinik özelliklerdendir. Dikkat sorunları, aşırı hareketlilik, saldırganlık ve kendine zarar verme gibi davranışlar sorunlar görülebilir.

OSB'li çocukların duygulanımı çoğunlukla sosyal bağlama uygun değildir. Sosyal gülümseme olmayabilir. Nezaket ve görgü kuralları gibi toplumsal yazılı olmayan kuralları fark etmekte ve buna uygun tepkiler vermekte zorlanırlar. Kolay öfkelenme ve duygudurum düzenleme ile ilgili zorluklar sıktır. OSB'li bireylerin yaklaşık %80'inde IQ 70'in altındadır<sup>(47,48)</sup>. Zekâ yönünden iyi durumda olanlarda karşılıklı konuşma ve diğerine söz verme, işleme, espri, jargon, deyim gibi soyut ve üst düzey sosyal bilgilerle ilişkili durumları kavramakta zorluk görülebilir. Bununla birlikte, azınlıkta olan bazı bireyler matematik, ezber, resim gibi çeşitli alanlarda olağandışı yetenekler sergileyebilirler<sup>(49)</sup>. Duyusal alanda belirli uyaran tiplerine karşı aşırı hassasiyet veya duyarsızlık görülebilir. Bazı koku, tat, ışık veya seslere karşı yoğun ilgi ve uğraşı görülebilir.

OSB'li bireyler her gelişimsel döneme özgün sorunlarla yüzleşmek zorunda kalır. İki-üç yaş arası ismine bakmama, konuşma geriliği, göz temasında kısıtlılık gibi belirtiler temel yakınmalar olurken, okul öncesi dönemde değişime direnç ve öfke patlamaları, okul çağında akran ilişkisi kurmakta zorluk, akademik başarısızlık, davranış sorunları ve ergenlikte de öz bakım sorunları, depresyon, uygunsuz cinsel davranışlar görülebilir<sup>(50,51)</sup>. Zekâ düzeyi belirtilerin seyrini

önemli oranda etkiler <sup>(52)</sup>.

### Ayrırcı Tanı

OSB tanısı DSM-5 kriterleri karşılandığında ve belirtilerin örtüştüğü diğer bozukluklar dışlandığında konudur. OSB'nin ayrırcı tanısında, özgül dil bozukluğu gibi diğer gelişimsel bozukluklar, sağırılık gibi duyuşsal sorunların olduğu durumlar, zihinsel yetersizlik, obsesif kompulsif bozukluk, tepkisel bağlanma bozukluğu (TBB), seçici konuşmazlık gibi anksiyete bozuklukları, çocukluk başlangıçlı şizofreni, ilk defa yer alan DSM-5'te yer alan sosyal pragmatik iletişim bozukluğu ve organik nedenler araştırılmalıdır <sup>(53)</sup>. DSM-5'e göre bu tanılardan yalnızca tepkisel bağlanma bozukluğu ve sosyal pragmatik iletişim bozukluğu tanısı OSB ile birlikte konamaz <sup>(5)</sup>. OSB'de eşlik eden tanılar sık olduğu için ayrırcı tanılar da eşlik etmesi bakımından kesinlikle değerlendirilmelidir.

Dil bozukluklarında çocuklar iletişim başlatma ve sürdürmenin sözel olmayan farklı yollarını denerler ve genellikle jest, mimik gibi, işaret etme gibi beden dili ile iletişim güçlüdür. Dikkat yönetimi ve insan sesine dikkat bu iki grupta oldukça farklıdır <sup>(53)</sup>. OSB'li bireylerde dil bozukluğu olanlar arasında 20. ve 42. aylarda yapılan değerlendirmelerde işaret etme ve mimik kullanımının belirleyici olduğu bildirilmiştir <sup>(54)</sup>. Görme ve işitme gibi duyuşsal alanda sorunu olan bireylerde normal popülasyona göre OSB ve otizm benzeri belirtileri daha sık görülebilmektedir <sup>(55)</sup>. Bununla birlikte, özellikle konuşma ile ilgili sorunların olduğu olgularda işitme sorunlarının kesinlikle dışlanması gerekir. Zihinsel yetersizlik olguları OSB ile sıklıkla komorbidite gösterir. Zihinsel yetersizliğin derecesi ağırlaştıkça ayrımı güçleşse de OSB'de sosyal beceriler bilişsel kapasiteye nispetle oldukça geridir. OKB ise tipik olarak daha geç başlar, sosyal etkileşimle ilgili bir bozukluk beklenmez ve tekrarlayıcı davranışlar ego-distoniktir. Tepkisel bağlanma bozukluğu olan çocuklarda da sosyal etkileşim bozuktur. TBB DSM-5'te travma ve ilişkili bozukluklar kategorisi altında sınıflanmış ve erken dönemde ciddi ihmal ve istismar ile ilişkilendirilmiştir <sup>(5)</sup>. Bu çocuklar için uygun ortam sağlandığında belirtiler OSB'ye göre oldukça hızlı iyileşir. Seçici konuşmazlıkta özellikle yabancıların bulunduğu belirli bir durumda sözel iletişim ketlenirken, OSB'de sözel ve sözel olmayan iletişim süregelen olarak bozuktur. Çocukluk çağı şizofrenisi ile OSB'yi ayırmak güç olabilir. OSB'de sanrı ve varsanı çok nadir görülür <sup>(53)</sup>. İyi bir gelişimsel öykü

OSB'nin nörogelişimsel karakteristiğini şizofreniden ayırmaya yardımcı olabilir. Sosyal pragmatik iletişim bozukluğu ile OSB klinik belirtileri oldukça benzerlik gösterir. Ancak kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış ve ilgi alanları öyküsünün bulunması OSB'de görülürken sosyal pragmatik iletişim bozukluğunda gözlenmez.

### Eş Tanı

Eşlik eden tıbbi hastalıklar açısından bakıldığında, epilepsi, Frajil X Sendromu, Tüberöz Skleroz, gastrointestinal belirtiler ve uyku bozuklukları OSB ile sık görülürler. Zihinsel engelli OSB'lilerde epilepsi görülme oranı %20, normal zekâlı grupta %8 olarak bildirilmiştir <sup>(56)</sup>. Tüberöz Skleroz olan çocukların %20-50'si, Frajil X Sendromu olan çocukların da %15-20'si OSB kriterlerini karşılamaktadır <sup>(57)</sup>. Yapılan son çalışmalarda, OSB'li bireylerde kronik gastrointestinal sistem yakınmalarının %7-24 dolayında olduğu görülmüştür ve bütün diğer tıbbi nedenlerde olduğu gibi bu yakınmaların davranış sorunları için bir yatkınlık ve/veya tetikleyici olabileceği bilinmektedir <sup>(33)</sup>. Son olarak, OSB'li bireylerde uykuya dalma ve sürdürme zorluğu, REM dışı uykuda örtük değişiklikler görülebilmektedir <sup>(58)</sup>. OSB'li bireylerde %53'e varan oranlarda en az bir uyku sorunu bildirilmiştir <sup>(59)</sup>. Yüksek komorbidite ortak patofizyoloji ve otizm ile büyümenin ikincil etkisi sonucu ortaya çıkmış olabilir <sup>(12)</sup>.

OSB'li bireyler aynı zamanda pek çok psikiyatrik eş tanıdan da muzdariptir. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), OSB de sosyal uyumu, öğrenmeyi zorlaştırıp davranışsal sorunları artıran önemli bir eş tanıdır. Bazı çalışmalarda OSB'li bireylerin yarısından fazlasında DEHB eşlik ettiği görülmüştür <sup>(60,61)</sup>. DSM'nin önceki versiyonlarında OSB ile eş tanı olası değilken DSM-5 ile bu sınırlama kaldırılmıştır.

Kaygı bozuklukları OSB'de en sık görülen psikiyatrik tanılardandır. OSB'de tipik gelişen çocuklara oranla çok daha sık anksiyete bozukluğu görülür ve olguların yaklaşık %40-50'si tanı kriterlerini karşılar <sup>(62,63)</sup>. Sosyal fobi ve özgül fobi sık görülür. OSB'li bireylerin içsel durumlarını iyi tarif edememeleri nedeniyle klinik gözlem ve bakım veren bildirimleri tanıda kıymetlidir <sup>(58)</sup>.

Diğer eşlik eden bozukluklarda olduğu gibi OSB'li bireylerde depresyon tanısı koymak da oldukça güç olabilir. Belirtiler yaş, zekâ düzeyi ve sözel becerilere bağlı olarak değişiklik gösterir. Depresif bozukluk

ergen ve yetişkin OSB'lilerde en sık görülen psikiyatrik eş tanılardandır <sup>(50,51,64)</sup>. Sosyal çekilmede ve yalnızlığı tercih etmede artış, beceri kaybı, ağlama nöbetleri, uyku ve iştah sorunları depresyon ön tanısını düşündürülebilir <sup>(65)</sup>. Bir risk faktörü olarak akran zorbalığına maruziyet ve bazen zorbalık örgün öğretimdeki çocuklarda siktir <sup>(66)</sup>.

Son olarak, OSB tanısı konulmuş olması aynı zamanda şizofreni, bipolar bozukluk gibi tanıları dışlamaz. Dikkatli değerlendirme bir ile aile öyküsü ve semptomların başlangıç zamanı gözetilerek ayırıcı tanılar araştırılmalıdır <sup>(57)</sup>.

### Tedavi

OSB'li bireyler ve aileleri için bireyselleştirilmiş bir tedavi planı gerekir. Müdahale yaşa, çocuğun durumuna, ek fiziksel ve ruhsal bozukluklara bağlı olarak farklılık gösterebilir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. NICE 2013 kılavuzunda tedavi hedefleri; OSB'nin çekirdek semptomlarını azaltmak, bireylerin kendi potansiyellerine ulaşmasını sağlamak, ailenin veya olguların uyum ve işlevselliğini bozan eşzamanlı fiziksel ve ruhsal hastalıkları tedavi etmek, bakım vericilere destek olmak, OSB'li bireylere eğitim ve belirli kanıta dayalı tedavi yöntemleri uygulamak şeklinde sıralanmıştır <sup>(67)</sup>. Alanda yapılan çalışmalara bakıldığında, bütün tedavi yöntemleri göz önüne alındığında randomize kontrollü çalışmalar nispeten daha azdır ve olguların karakteristikleri yeteri kadar iyi tanımlanmamıştır. Tedavi protokolüne bağlılık ve tedavi etkisinin genelleştirilmesi de önemli kısıtlılıklardandır <sup>(53)</sup>. Otizmde kesin tedavi henüz olası değildir ancak çekirdek semptomları azaltmada en umut verici yaklaşımlar erken yaşta başlayan yeterli süre ve yoğunlukta eğitsel ve alışkanlık kazandıran yaklaşımlardır <sup>(68)</sup>.

### Erken dönem ebeveyn aracılıklı müdahale

İyi tasarlanmış pek çok çalışmada, ebeveynlerin OSB'li çocuklarıyla nasıl etkileşime girdiğine koçluk yapılmasıyla çocukların davranış ve iletişimde hızlı iyileşmeler bildirilmiştir <sup>(69)</sup>. Bu müdahalede bakım vericilere çocukla ortak uyum sağlamak, dayatıcı bir tutumdan kaçınmak, ortak dikkat için fırsatlar oluşturmak ve oyunlarda baskın olmayıp çocuğun öncelik almasına olanak sağlamak gibi ilişki odaklı bir yaklaşım vurgulanır <sup>(22)</sup>. Bu yaklaşım aileler tarafından genellikle kabul görür, nispeten ucuzdur grup veya

bireysel olabilir, evde uygulanabilir. Dahası OSB belirtileri gösteren ancak başka gelişimsel gerilikleri olan çocuklar için de oldukça uygundur. Bu yöntemlerden bazıları Gelişimsel Bireysel Temelli Model (DIR) ya da Floortime, Erken Sosyal Etkileşim (ESI), Erken Başlangıçlı Denver Modeli (ESDM), Ortak Dikkat Sembolik Oyun Katılımı ve Düzenlemesi (JASPER) ve Okul Öncesi Otizm İletişim Çalışması (PACT)'dır. Yoğunluk ve süresine bağlı olarak değişmekle birlikte bu yöntemlerin hepsinin etkili olduğu gösterilmiş ve ortalama etki büyüklüğü yaklaşık 0,30 olarak hesaplanmıştır <sup>(52,70)</sup>.

### Davranışsal Yöntemler

Uygulamalı Davranış Analizi (ABA) gibi davranışçı müdahaleler temelde deneysel olarak kanıtlanmış davranışçı öğrenme tekniklerine dayanır. Küçük çocuklar için oldukça geniş kapsamlı ve yaygın olarak uygulanan ABA programı Erken Yoğun Davranışsal Müdahale Programı'dır <sup>(71)</sup>. Bu programda haftada 40 saate kadar yoğun ve bire bir bireysel eğitim verilir. Başlangıçta birbirinden bağımsız basit beceriler hedeflenir ve daha sonra sözel iletişim başlatmak gibi daha karmaşık aşamalara geçilir. OSB'li çocuklar izole öğrenmeye yatkın olduklarından Erken Yoğun Davranışsal Müdahale Programının etkinliğinin araştırıldığı 5 meta-analizin derlemesi bu programın IQ ve uyumsal davranışlar bakımından önemli kazanımlar sağladığını ve tedavide etkili olduğunu göstermiştir <sup>(72)</sup>. Davranışsal teknikler özellikle uygunsuz davranışların sönmülmesi ve daha işlevsel davranış kalıpları oluşturulmasında faydalıdır. ABA tekniklerinin belirli davranış sorunlarında etkili olduğu ve akademik görevlerde, uyumsal yaşam, iletişim, sosyal becerilerde meslek hayatında olumlu ve anlamlı katkısı olduğu gösterilmiştir <sup>(53)</sup>.

### İletişim

İletişim temel müdahale odaklarından birisidir ve genellikle bireysel eğitim planı konuşma terapisti ile eşgüdüm içerisinde planlanır. Henüz sözcüklerle konuşamayan çocuklara işaret dili, iletişim tahtası, görsel destek, resim değiştirme ve iletişimi artıran başka yöntemler gibi alternatif iletişim yollarıyla yardım edilir. Resim Değişimi İletişim Sistemi programının, işaret dili öğrenme, aktivite programlama ve sesletim yardımının etkili olduğuna dair çok güçlü olmasa da kanıtlar vardır <sup>(73,74)</sup>. Akıcı konuşan bireylerde pragmatik dil kullanımı becerilerine odaklan-

malıdır. Sosyal karşılıklılığı ve pragmatik dil becerilerini iyileştiren pek çok program bulunmaktadır. Bu programlar okul öncesi dönemde rehberli paylaşım, bak-izle-dinle-söyle, oyun organizasyonu, kankalık becerileri gibi yöntemlerden yararlanırken okul dönemi çocuklarında hikâye anlatımı, sosyal beceri grupları çalışmaları yapılır. Ergenlikte ise yine sosyal beceri grupları, akran ağı oluşturma, sosyal düşünme ve senaryo çalışmaları faydalıdır <sup>(53)</sup>.

### Eğitsel Yöntemler

OSB'li çocuklar yapılandırılmış ve bireyselleştirilmiş, açıktan eğitsel desteğe gereksinim duyar. Planlı ve yoğun bireysel programların deneyimli ve multidisipliner bir takım aracılığıyla, kazanılan becerilerin bütün yaşama uyarlanabilmesi için ailenin de dâhil edilerek uygulanmasının tedavide etkin olduğu gösterilmiştir. Eğitsel plan çocuğun güçlü ve zayıf yönlerini dikkate alarak hazırlanmalı, tedavi hedefleri ve amaçları belirlenmeli ve etkinlik izlenmelidir. Eğitim müfredatı uygulanan programa göre değişiklik göstermekle birlikte çoğunlukla ortak olarak sözel ve sözel olmayan dilin kullanımı, akademik beceriye, sosyal, motor ve davranışsal yeteneklere odaklanır. Özellikle bazı durumlarda ebeveynin eğitimi ve katılımı, tedavinin evde devam edebilmesi açısından önemli olabilir <sup>(53)</sup>. Erken Başlangıçlı Denver Modeli ve Otizm ve İlişkili Engeli Olan Çocukların Tedavisi ve Eğitimi etkinliği gösterilmiş ve yapılandırılmış eğitsel yöntemlerdir <sup>(75,76)</sup>. Fakat eğitimcilere etkili müdahalelerin ulaştırılması konusunda ciddi zorluklar vardır.

### Farmakoterapi

OSB tedavisinde ilaç kullanımı için hem çekirdek belirtiler hem de eşlik eden tanıların tedavisi anlamında kanıta dayalı bilgi nispeten kısıtlıdır. Farmakoterapinin temel hedefi çocuğun uyumsal becerilerini artırarak bireysel eğitime katılımını sağlamaktır <sup>(53)</sup>. Çocuk ve ergenlerle yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, risperidon ve aripirazolün iritabilite ve saldırganlık üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir <sup>(77,78)</sup>. Bu tedaviyle olguların büyük çoğunluğunda iritabilite, saldırganlık kendine zarar verici yıkıcı ve tekrarlayıcı davranışlarda iyileşme olur. Bu iki ilaç da atipik antipsikotik sınıfındadır, ancak benzer gruptaki ilaçlar aynı etkiyi gösteremeyebilir. Bu ilaçların pek çok yan etkisi bulunmaktadır ancak özellikle uzun dönem kullanımlarında metabolik yan etkiler yakından izlenmelidir <sup>(79)</sup>. SSRI'lar tek-

rarlayıcı davranışları azaltabilir ancak bulgular tutarsızdır <sup>(12)</sup>.

DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat, atomoksetin ve guanfasin, OSB'li hastaların komorbid DEHB tedavisinde kullanılabilir. Ancak, OSB'li bireylerde ila- çan etkileri daha sık görülür ve tedaviye yanıt daha düşüktür <sup>(22)</sup>.

Epilepsi ya da başka nörolojik bozukluğu olan bireylerin tedavisi tipik gelişen çocuklarla benzerdir 80. Alanda yeteri kadar çalışma olmadığı için OSB'li çocuklarda anksiyete ve duygudurum sorunlarını genel pediatrik popülasyona benzer bir yaklaşımla ele almak uygun bir yaklaşımdır. Ancak yeteri kadar kanıt olmadığı için dikkatli olunmalı ve düşük riskli tedaviler tercih edilmelidir.

### Diğer Tedaviler

Alternatif psikososyal tedavilerin pek çoğu için kanıt azdır. Bununla birlikte, yüksek işlevli OSB'li gençlere anksiyete bozukluğu ve öfke kontrol sorunları için BDT uygulamaları yararlı olabilir <sup>(81,82)</sup>. İşitsel bütünleme çalışması duyu bütünleme terapisi ve masaj gibi duyu odaklı müdahaleler ile ilgili daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır <sup>(83)</sup>. Yine DIR-Floortime, Otistik Çocuklar İçin Dil ve Konuşma programları gibi çocuğun sosyal iletişim becerileri geliştirmesi için uygulanan naturalistik yöntemler için de kanıtlar henüz yetersizdir <sup>(54)</sup>.

IV sekretin infüzyonu, oral B6 ve magnezyum alımı, gluten ve kazeinden yoksun diyet Omega 3 yağ asitleri ve IVIG infüzyonu tedavide etkin olmadığı kanıtlanmış uygulamalardandır. Bazı klinisyenler bütüncül ya da biyomedikal yaklaşım gerekçesiyle OSB'de etkinliği kanıtlanmamış pek çok takviye ya da ilaç reçete edebilmektedir. Hiperbarik oksijen, IVIG, anti-fungal ajanlar veya şelasyon gibi toksisite olasılığı bulunan ve kanıta dayalı olmayan tedaviler hususunda dikkatli olunmalı ve ailelerin ruhsal ve finansal kaynaklarını yanlış yönlendirmemelidir <sup>(22)</sup>.

### Prognoz ve Gidiş

Otizm spektrum bozukluğunda özel olmayan bireylerden, bağımsız olarak çalışabilen ve yaşayabilenlere kadar yayılan yelpazede gözlenen bir gidişatin olması, aileler için büyük bir belirsizlik duygusuna ve ebeveynler üzerinde her müdahaleden en iyi şekilde

yararlanmaları şeklinde baskıya yol açmaktadır. Yetişkinlikte büyük kazanımları bulunanların çocukluk çağında dil becerilerinde ilerlemeyle ilişkili olduğu görülmüştür ve bu kazanımlar 5 yaşından sonraki dildeki değişiklikler ile doğrusal olma eğilimindedir. OSB'li çocukların prognozunda 5 yaşında konuşma becerisi ve zekâ en önemli faktördür. Prognozla ilgili bir diğer önemli faktör, eğitsel destek programlarının erken başlamasıdır. Çoğu zaman bütünlük okul programlarına devam etme, akranlarla arkadaşlık becerisi ve etkileşim, daha güçlü uyumsal beceriler daha fazla bağımsızlık ve belirtilerin azalması ile ilişkilendirilmiştir. OSB'li yetişkinlerin %10-33'ü basit ifadelerden daha fazlasını kullanmamaktadır ve genellikle sözel ve sözel olmayan zekâ bölümlerinde gerilik bulunmaktadır. Bir düzeyde konuşabilir, temel ihtiyaçlara yanıt verebilir ve çalışma yeteneğine sahip olabilir, ancak yine de günlük hayatın gereksinimlerinde desteğe gereksinim duyar. Önceden düşük zihinsel yetenekleri olan bireylerde ve kadınlarda (çoğunlukla doğuştan anormallikler ve nörolojik bozukluklardan kaynaklanan) erken ölüm oranı artmaktadır, OSB tanısı alan ve ortalama ya da daha yüksek zekâsı olan yetişkinlerin yaklaşık üçte birinde, artık belirgin OSB özellikleri bulunmayabilir. Bununla birlikte, bu bireyler için uygun istihdam ve hizmetler bulmak zordur. Bağımsızlık açısından, OSB'li bireylerin yalnızca %25'i kendi hanelerinde, 34'ü aileleriyle birlikte en az orta yaşta yaşadığı, evlilik ve uzun vadeli yakın ilişkilerin nadir olduğu bildirilmektedir (22).

#### **Çıkar Çatışması:**

**Hasta Onamı:**

#### **Conflict of Interest:**

**Informed Consent:**

#### **KAYNAKLAR**

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2(3):217-50.
2. Asperger H. Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter (Autistic Psychopathy of Childhood). *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76-136. 1944.  
<https://doi.org/10.1007/BF01837709>
3. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, text revision (DSM-IV-TR). Washington DC APA. 2000.
4. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, et al. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 1999;29(6):439-84.  
<https://doi.org/10.1023/A:1021943802493>
5. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (Washington, DC: American Psychiatric Association). Am Psychiatr Assoc. 2013.
6. Halfon N, Kuo AA. What DSM-5 could mean to children with autism and their families. *JAMA Pediatr*. 2013;167(7):608-13.  
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2188>
7. Mahjouri S, Lord CE. What the DSM-5 portends for research, diagnosis, and treatment of autism spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(6):739-47.  
<https://doi.org/10.1007/s11920-012-0327-2>
8. Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders. *Am J Psychiatry*. 2012;169(10):1056-64.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020276>
9. Kulage KM, Smaldone AM, Cohn EG. How will DSM-5 affect autism diagnosis? A systematic literature review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(8):1918-32.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-014-2065-2>
10. Tsai LY. Sensitivity and specificity: DSM-IV versus DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. 2012.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070922>
11. Fombonne E. The changing epidemiology of autism. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2005;18(4):281-94.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2005.00266.x>
12. Lai M-C, Lombardo M V, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014;383(9920):896-910.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
13. Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81-102.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>
14. Baio J. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-Autism and developmental disabilities monito. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63(2):1-21.
15. Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(4):817-28.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-012-1621-x>
16. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, et al. Epilepsy in Autism is Associated with Intellectual Disability and Gender: Evidence from a Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*. 2008. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.030  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.030>



17. Apperly IA. What is “theory of mind”? Concepts, cognitive processes and individual differences. *Q J Exp Psychol.* 2012;65(5):825-39.  
<https://doi.org/10.1080/17470218.2012.676055>
18. Philip RCM, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(2):901-942.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.008>
19. White SJ. The triple I hypothesis: taking another (‘s) perspective on executive dysfunction in autism. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(1):114-21.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-012-1550-8>
20. Happé F, Frith U. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(1):5-25.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-005-0039-0>
21. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(5):585-595.  
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>
22. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508-520.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
23. Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci.* 2009;4(2):135-52.  
<https://doi.org/10.1080/17470910802198510>
24. Cerliani L, Mennes M, Thomas RM, Di Martino A, Thioux M, Keysers C. Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(8):767-77.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0101>
25. Fishman I, Keown CL, Lincoln AJ, Pineda JA, Müller R-A. Atypical cross talk between mentalizing and mirror neuron networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(7):751-60.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.83>
26. Baum SH, Stevenson RA, Wallace MT. Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multi-sensory function in autism spectrum disorder. *Prog Neurobiol.* 2015;134:140-60.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.007>
27. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(11):1095-102.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>
28. Rosenberg RE, Law JK, Yenokyan G, McGready J, Kaufmann WE, Law PA. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(10):907-14.  
<https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.98>
29. Bolton P, MacDonald H, Pickles A, et al. A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 1994;35(5):877-900.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb02300.x>
30. DiGuiseppi C, Hepburn S, Davis JM, et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31(3):181-91.  
<https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181d5aa6d>
31. Hall SS, Lightbody AA, Reiss AL. Compulsive, self-injurious, and autistic behavior in children and adolescents with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard.* 2008;113(1):44-53.  
[https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2008\)113\[44:CSAAB\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2008)113[44:CSAAB]2.0.CO;2)
32. Jokiranta E, Brown AS, Heinimaa M, Cheslack-Postava K, Suominen A, Sourander A. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2013;207(3):203-11.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.005>
33. Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, Kirby RS, Nicholas JS, Durkin MS. Brief report: Association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(7):1520-5.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-011-1379-6>
34. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry.* 2016;21(5):693.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2015.70>
35. Schendel D, Bhasin TK. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics.* 2008;121(6):1155-64.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2007-1049>
36. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(2):219-25.  
<https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328336eb9a>
37. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics.* 2006;118(6):e1845-e1859.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2006-0338>
38. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*

- (80- ). 2016;353(6301):772-77.  
<https://doi.org/10.1126/science.aag3194>
39. Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res.* 2009;204(2):313-321.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.016>
  40. Pendyala G, Chou S, Jung Y, et al. Maternal immune activation causes behavioral impairments and altered cerebellar cytokine and synaptic protein expression. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(7):1435.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.7>
  41. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J psychiatry.* 2009;195(1):7-14.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051672>
  42. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):194-e1.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.07.036>
  43. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(11):1104-12.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.73>
  44. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(10):2558-67.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-014-2128-4>
  45. Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol.* 2013;5:449.  
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S53009>
  46. Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2406-15.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301449>
  47. Carr A. *The Handbook of Child and Adolescent Clinical Psychology: A Contextual Approach.* Routledge; 2013.
  48. Fombonne E. *Epidemiological Studies of Pervasive Developmental Disorders.* 2005.
  49. Hermelin B. *Bright Splinters of the Mind: A Personal Story of Research with Autistic Savants.* Jessica Kingsley Publishers; 2001.
  50. Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Greden J. Depression in persons with autism: Implications for research and clinical care. *J Autism Dev Disord.* 2002;32(4):299-306.  
<https://doi.org/10.1023/A:1016330802348>
  51. Mukaddes NM, Hergüner S, Tanidir C. Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(8):964-71.  
<https://doi.org/10.3109/15622975.2010.507785>
  52. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508-520.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
  53. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(2):237-57.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.10.013>
  54. Chawarska K, Volkmar FR. Autism in infancy and early childhood. *Handb autism pervasive Dev Disord.* 2005;1:223-246.  
<https://doi.org/10.1002/9780470939345.ch8>
  55. Szymanski CA, Brice PJ, Lam KH, Hotto SA. Deaf children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(10):2027-37.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-012-1452-9>
  56. Tuchman R, Hirtz D, Mamounas LA. NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report. *Neurology.* 2013;81(18):1630-36.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9f482>
  57. Friedman N, Politte L, Nowinski L, McDougale C. Autism Spectrum Disorder. In: 2015:722-747.  
<https://doi.org/10.1002/9781118753378.ch44>
  58. Friedman N, Politte L, Nowinski L, McDougale C. Autism Spectrum Disorder. In: 2015:722-747.  
<https://doi.org/10.1002/9781118753378.ch44>
  59. Krakowiak P, GOODLIN-JONES B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res.* 2008;17(2):197-206.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00650.x>
  60. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(2-2):486-92.  
<https://doi.org/10.3109/15622970902789130>
  61. Antshel KM, Zhang-James Y, Wagner KE, Ledesma A, Faraone S V. An update on the comorbidity of ADHD and ASD: A focus on clinical management. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(3):279-93.  
<https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1146591>
  62. White SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Psychol Rev.* 2009;29(3):216-29.  
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.01.003>
  63. van Steensel FJA, Heeman EJ. Anxiety levels in children with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *J Child Fam Stud.* 2017;26(7):1753-67.  
<https://doi.org/10.1007/s10826-017-0687-7>

64. M. G. A family history study of asperger syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2005.
65. Ghaziuddin M. *Mental Health Aspects of Autism and Asperger Syndrome.* Jessica Kingsley Publishers; 2005.
66. Sterzing PR, Shattuck PT, Narendorf SC, Wagner M, Cooper BP. Bullying involvement and autism spectrum disorders: prevalence and correlates of bullying involvement among adolescents with an autism spectrum disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(11):1058-64.  
<https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.790>
67. Le Couteur A, Szatmari P. *Autism spectrum disorder.* Rutter's Child Adolesc Psychiatry Chichester Wiley. 2015:665-82.  
<https://doi.org/10.1002/9781118381953.ch51>
68. Myers SM, Johnson CP. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007;120(5):1162-82.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2007-2362>
69. Weitlauf AS, McPheeters ML, Peters B, et al. Therapies for children with autism spectrum disorder. 2014.
70. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009774.pub2>
71. Lovaas I. *The ME book.* Austin, TX Pro-Ed. 1981.
72. Reichow B. Overview of Meta-Analyses on Early Intensive Behavioral Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(4):512-20.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-011-1218-9>
73. Beukelman DR, Mirenda P. *Augmentative and Alternative Communication: Supporting Children and Adults with Complex Communication Needs.* Paul H. Brookes Pub.; 2013.
74. Ganz JB, Earles-Vollrath TL, Heath AK, Parker RI, Rispoli MJ, Duran JB. A meta-analysis of single case research studies on aided augmentative and alternative communication systems with individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(1):60-74.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-011-1212-2>
75. Ozonoff S, Cathcart K. Effectiveness of a home program intervention for young children with autism. *J Autism Dev Disord.* 1998;28(1):25-32.  
<https://doi.org/10.1023/A:1026006818310>
76. Dawson G, Rogers S, Munson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics.* 2010;125(1):e17-e23.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2009-0958>
77. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics.* 2009;124(6):1533-40.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>
78. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, et al. Pharmacologic treatment of severe irritability and problem behaviors in autism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(Supplement 2):S124-S135.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2015-2851K>
79. Politte LC, McDougle CJ. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(6):1023-36.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-013-3068-y>
80. Kenworthy L, Anthony LG, Naiman DQ, et al. Randomized controlled effectiveness trial of executive function intervention for children on the autism spectrum. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(4):374-83.  
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12161>
81. Sofronoff K, Attwood T, Hinton S, Levin I. A randomized controlled trial of a cognitive behavioural intervention for anger management in children diagnosed with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(7):1203-14.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-006-0262-3>
82. Wood JJ, Drahota A, Sze K, et al. Brief report: Effects of cognitive behavioral therapy on parent-reported autism symptoms in school-age children with high-functioning autism. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(11):1608.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-009-0791-7>
83. Leong HM, Carter M. Research on the efficacy of sensory integration therapy: past, present and future. *Australas J Spec Educ.* 2008;32(1):83-99.  
<https://doi.org/10.1017/S103001120002577X>